

Année 1955

N°
22

T H E S E
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

Par

SAUTIER Marcel

Né le : 14 Avril 1927 à LYON - Rhône

Présentée et soutenue publiquement le :

TITRE

L'HEMOPHILIE, DONNEES NOUVELLES
ETUDE DE 41 OBSERVATIONS

Président

Monsieur le Professeur Julien MARIE

Editions AGEMP

Nom du Candidat : SAUTIER

Prénom : Marcel

Date de la soutenance :

N° d'ordre :

1

SAUTIER Marcel -
L'hémophilie, données
nouvelles - étude de
41 observations -
Paris Dact. in-4°-29p.
Thèse Med. Etat
Paris 1955 - N°
Ed. AGEMP

2

SAUTIER Marcel -
L'hémophilie, données
nouvelles - étude de
41 observations -
Paris Dact. in-4°-29 p.
Thèse Med. Etat
Paris 1955 - N°
Ed. AGEMP

3

SAUTIER Marcel -
L'hémophilie, données
nouvelles - étude de
41 observations -
Paris Dact. in-4°-29p.
Thèse Med. Etat
Paris 1955 - N°
Ed. AGEMP -

4

SAUTIER Marcel -
L'hémophilie, données
nouvelles - étude de
41 observations -
Paris Dact. in 4°-29 p.
Thèse Med. Etat
Paris 1955 - N°
Ed. AGEMP



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547107_0037

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1955

N°

TH E S E
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

Par

SAUTIER Marcel

Né le : 14 Avril 1927 à LYON - Rhône

Présentée et soutenue publiquement le :

TITRE

L'HEMOPHILIE, DONNEES NOUVELLES
ETUDE DE 41 OBSERVATIONS

Président

Monsieur le Professeur Julien MARIE

Editions AGEMP



DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BRINDEAU, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHEVASSU, CHIRAY
CLERC, DELBET, GOUGEROT (E.), GUILLAIN, HARVIER, LAUBRY, LEMAITRE,
LEMIERRE, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MULON,
OLIVIER (E.), OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET
(membre de l'Institut)

ASSEESSEUR..... Jean VERNE

I - PROFESSEURS

omio.....	CORDIER (G.)
omio Pathologique.....	DEJARUE (A.)
ériologie	GASTINEL (P.)
ogie appliquée à l'Education physique et aux sports...	CHAULET-BERT (P.)
ogie Médicale.....	VERNE (J.)
éérologie médicale et sociale.....	HUGUENIN (R.)
inologie.....	OBERLING (C.)
ie médicale	N....
(Hôtel-Dieu.....	BROCCQ (P.)
iques (Broussais.....	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
urgicales (Sulpétrières.....	MONDOR (H.)
(Cochin.....	QUENU (J.)
ique chirurgicale réparatrice et orthopédique.....	MERLE D'AUBIGNE (R.)
ique de cardiologie.....	DONZELOT (E.)
ique de Chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)
ique de Chirurgie pleuro-pulmonaire.....	MONOD (R.)
ique de la tuberculose	BERNARD (E.)
ique de neuro-chirurgie.....	PETIT-DUTAILLIS (D.)
ique de Puériculture.....	LELONG (M.)
ique des maladies cutanées et syphilitiques.....	DEGOS (R.)
ique des maladies du sang.....	CHEVALLIER (P.)
ique des maladies du système nerveux.....	ALAJOUANINE (G.)
ique des maladies des enfants.....	DEBRE (R.)
ique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
ique des maladies mentales et de l'encéphale.....	DELAY (J.)
ique gynécologique.....	FUNK-BRENTANO (P.)
(Hôtel-Dieu	BENARD (H.)
iques (Bichat.....	LABOCHE (G.)
cales (Cochin.....	MOREAU (R.)
(Broussais.....	DE GENNES (L.)
ique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique.....	JUSTIN-BESANCON (L.)
ique médicale propédeutique.....	PASTEUR-VALLERY-RADOT (L.)
ique Médico-sociale du diabète sucré et	
maladies de la nutrition.....	BOULIN (L.)

Clinique obstétricales	{ Tarnier.....	LANTUEJOUL (P)
	{ Audoulocque.....	LEVY-SOLAL (L)
	{ Port-Royal.....	LACOMME (M)
Clinique ophtalmologique.....		VELTER (E)
Clinique oto-rhino-laryngologique.....		AUBIN (A)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel).....		RICHET (C)
Clinique psychiatrique infantile.....		HEUYER (C)
Clinique rhumatologique et sociale.....		COSTE (F)
Clinique stomatologique.....		DECHAUME (H)
Clinique thérapeutique chirurgicale.....		SENEQUE (J)
Clinique thérapeutique médicale.....		LEMAIRE (A)
Clinique urologique.....		FEY (B)
Embryologie.....		GIROUD (A)
Génétique		LAMY (M)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie.....		MOUQUIN (M)
Histologie.....		CHAMPY (C)
Hygiène et Clinique de première enfance.....		CATHALA (J)
Hygiène et Médecine préventive.....		JOANNON (C)
Médecine du travail.....		DESCILLE (H)
Médecine Légale.....		P. EDELIEVRE (R)
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....		GAILLARD (H)
Pathologie chirurgicale.....		MENEGAUX (G)
Pathologie exotique		LAVIER (C)
Pathologie expérimentale et comparée		LENEGRE
Pathologie Humorale et immunologique expérimentale (Chaire à titre personnel)		MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale.....		BARIETY (M)
Pathologie et thérapeutique générales.....		GARCIN (J)
Pédiatrie sociale.....		MARTE (J)
Pharmacologie et matière médicale.....		HAZARD (R)
Physico-Chimie médicale (Chaire à titre personnel)		DOGNON (A)
Physiologie.....		BINET (L)
Physique médicale.....		STROHL (A)
Radiologie médicale		DESGREZ (H)
Technique chirurgicale.....		MOULONGUET (P)
Thérapeutique.....		TURPIN (R)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE
MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES et AGREGES

Anatomie.....	(DEBEYRE J
Anatomie Pathologique.....	(DEIMAS A Pr.s.ch.
	(N...
	(GAUTHIER-VILLARS
	(Mlle P. Pr.s.ch.
	(BUSSE F
Bactériologie	(GOUYGOU C
	(FASQUELLE R
	(NEVOT A
Biologie Médicale.....	BOURLIERE F
Chimie Médicale.....	(ETTORI J Pr.s.ch.
	(JAYLE M.F. Pr.s.Ch.
Dermato-Syphiligraphie.....	(SCHAPIRA G
Histologie.....	DUPERRAT F
	BULLIARD H Pr.s.ch.
	(COUJARD R
	(N...



Hydrologie.....	DEBRAY C
Hygiène.....	BOYER J
	(DEPARIS M
Médecine Légale et du Travail.....	DEROBERT L
	(GAULTIER M
	(HADENGUE A
Neuro-Chirurgie.....	DAVID M
Neurologie	SEZE (S. de)
Obstétrique.....	GRASSET J
	(LEPAGE F
	(MAYER M
	(MERCIER R
	(MORIN P
	(RAVINA J
	(VARANCOT J
Ophtalmologie.....	OFFRET G
	(DESVIGNES P
Orthopédie.....	
Oto-Rhino-Laryngologie.....	HALPHEN E Pr.s.ch
	(AUBRY M
	(MADURO R
Parasitologie.....	BRUMPT L
	(CHABAUD A
Pathologie chirurgicale.....	ABOULKER F
	(BAUMANN J
	(GOSSET J
	(HUGUIER J
	(LAURENCE G
	(LEGER L
	(LORTAT-JACOB J
	(OLIVIER Cl
	(PADOVANI P
	(POILLEUX M
	(ROUX M
	(RUDLER (J.C.)
	(VERNE (J.M)
Pathologie expérimentale.....	N...
Pathologie Médicale.....	BERNARD J
	(BOUDIN G
	(CASTAIGNE P
	(COMTE M
	(DECOURT J
	(DOMART A
	(DREYFUS Gilbert
	(FAUVERT R
	(HAMBURGER J
	(KOURILSKY R
	(LAMOTTE M
	(LAROCHÉ C
	(MILLIEZ P
	(PEQUIGNOT H
	(PERRAULT M
	(RAMBERT P
	(THIEFFRY St
	(TURIAT J
Pédiatrie	JOSEPH R
	(LAPLANE R
	(N.....

Pharmacologie.....	LEVY Mlle J. Pr.s.ch. (CHEYMOL J.H. Pr.s.ch.
Physiologie.....	BARGETON D. Pr.s. ch. (PARROT J.L.
Physique Médicale.....	DJOURNO A. Pr.s. ch. (GOUGEROT L
Pneumo-phtisiologie.....	KREIS B
Psychiâtrie.....	BARUK H
Psychiâtrie infantile.....	MICHAUX L
Stomatologie.....	CERNEA (CHAPUT Mme A
Thérapeutique.....	PERRAULT (chargé de l'enseignement
Urologie.....	KUSS R

III - PROFESSEURS HONORAIRES
ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
pour le service des Examens.

MM. BRINDEAU (A) (Obstétrique), CATELLIER (J) (Clinique Chirurgicale),
LE LORIER V (Obstétrique), VAUDESCAL (R) (Obstétrique).

IV - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.

Clinique Chirurgicale.....	AMELINE A PATEL J SICARD A
Clinique Médicale.....	BROUET G CACHERA R HAGUENEAU M Pr.s.ch. MARCHAL G SOULIE E
Clinique Obstétricale.....	ECALLE G
Clinique Ophtalmologique.....	RENARD G
Clinique Urologique.....	COUVELAIRE R

Secrétaire Général de la Faculté.....	MOREL J
Secrétaire	Mlle CHAINTREUIL G

Conservateur, chargé de la direction.....	Docteur HAHN A
Conservateur.....	Mlle GOICHON
Bibliothécaires.....	Mlles DULAITRE P, LE NOIR G, LENTIN F, QUIEVREUX E.

Par délibération en date du 9 Déc. 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leur auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père,

En témoignage de ma gratitude
et de mon admiration

A ma Femme

A mon Fils.

A Monsieur le Professeur Julien MARIE

Qui nous fait l'honneur de
bien vouloir présider cette
thèse
En témoignage de notre profond
respect.



A Monsieur le Professeur Agrégé Jean BERNARD

Qui nous a inspiré ce travail
et a mis à notre disposition
les observations de ses
malades

En témoignage de notre profonde
reconnaissance et admiration.



A Monsieur le Docteur Jacques CAEN

A qui sont dues les études
biologiques des différents
malades et qui a bien voulu
nous aider dans la rédaction
de cette thèse.



Nous avons pu réunir dans le service du Professeur Agrégé Jean BERNARD, 41 observations d'hémophilie.

Leur étude nous a paru particulièrement intéressante pour essayer de préciser les conceptions actuelles en matière d'hémophilie et en particulier au point de vue diagnostic et étiopathogénique.

Après avoir fait un rappel de l'historique de la maladie, nous donnerons les observations de 7 de nos malades considérés comme types. Après un résumé des théories actuelles de l'hémostase, nous essaierons de préciser le cadre même de l'hémophilie, et en particulier nous nous efforcerons de montrer que sous des manifestations cliniques répondant aux critères de la maladie, il existe des différences importantes entre ces diverses observations, tant au point de vue biologique que thérapeutique. Nous montrerons en effet que seul le laboratoire permet de différencier ces types d'hémophilie. Enfin nous essaierons d'en faire le diagnostic différentiel en rappelant les principaux critères cliniques, génétiques et biologiques de la maladie.

HISTORIQUE -

L'hémophilie était déjà connue du temps du talmud de Babylone qui interdisait de circoncire un troisième garçon lorsque les deux aînés étaient morts d'hémorragies. Hippocrate la signale aussi en disant que ce sont surtout les changements de saison qui occasionnent la maladie et au cours des diverses saisons les variations du froid et du chaud. L'hémophilie fut de nouveau étudiée à la fin du XIX^{ème} siècle par l'étude généalogique entreprise tant en Allemagne qu'en Angleterre grâce à l'observation des grandes familles Lampel et Tenna, ainsi que dans celles des descendants de la Reine Victoria.

Ce n'est qu'au début du XX^{ème} siècle qu'Hayem et Prosper Emile Weil, en France, Feissly en Suisse montrèrent qu'il s'agissait d'un retard important de la coagulation du sang. Weil proposa alors son traitement par des injections de sérum qui devait bientôt être remplacé par des injections de sang total ou de plasma. (Nous verrons d'ailleurs pourquoi Prosper Emile Weil n'avait que des résultats partiels avec les injections de sérum.)

Dès 1936 Tocantine pensait que l'hémophilie était due à une substance antithromboplastique en excès. A la suite de Quick tous les auteurs s'accordent actuellement à reconnaître que l'hémophilie, maladie familiale, récessive, liée au sexe, est due à l'absence ou la diminution presque totale d'une prothromboplastine, plasmatique dans le sang des malades.

ETUDE DES OBSERVATIONS -

1 - Hémophilie typique ou hémophilie A ou antihémophilie globulin deficiency (A H F) :

A/ Nos deux premières observations concernent deux enfants, cousins germains, dont le grand-père maternel était hémophile et dont tout l'arbre généalogique correspond aux normes remarquablement mises en valeur dans le livre du Professeur Lamy sur les applications de la génétique à la médecine.

Observations 1 - L'enfant R... Guy, 11 ans, a été vu pour la première fois à l'âge de 4 ans. Dès la naissance, il fait une hémorragie du cordon ombilical qui dure 24 heures. A 13 mois, une hémorragie de la voûte palatine après une chute sur le maxillaire inférieur, elle dure 7 jours malgré des transfusions répétées du sang de sa mère. A l'âge de 18 mois, à l'occasion d'une poussée dentaire, on doit recourir à d'autres transfusions. Enfin l'enfant présente des hémotomes multiples à l'occasion du moindre traumatisme. A l'âge de 7 ans, il fait un volumineux hémothorax gauche. Les premiers examens, en 1950, montrent :

- un temps de coagulation à une heure et demie
- une rétraction du caillot parfaite en trois heures avec coagulation plasmatique
- un nombre de plaquettes à 235.000
- une tolérance à l'héparine en nette hypocoagulabilité
- une consommation de prothrombine à 4 secondes.

A l'âge de 8 ans, l'enfant présente un hématome de la jambe droite avec genou droit un peu augmenté de volume, l'enfant accuse alors une gêne à la mobilisation passive et active de son genou, mais sans hémarthrose. Cet hématome se résorbe lentement. A 8 ans encore, il fait une hémorragie intestinale de sang rouge nécessitant des transfusions.

A l'âge de 9 ans, se constitue rapidement une hémarthrose de l'épaule gauche accompagnée de douleurs qui nécessite l'hospitalisation d'urgence àangers. Après des essais infructueux de transfusions, l'enfant est ramené à Paris dans le service du Professeur LAMY dans un tableau d'anémie aiguë, il reçoit alors de nombreuses transfusions et c'est à ce moment que le docteur BEAUMONT trouve qu'il s'agit d'un hémophile A. Dans le courant de la même année, se constituent des hémarthroses des deux genoux s'accompagnant d'ecchymoses des deux jambes. La radiographie montre alors un flou des extrémités fémorales. On met l'enfant à la cortisone à dose dégressive, il semble y avoir une rétrocession de ces troubles. Un mois plus tard, se constitue une hémarthrose de la cheville gauche avec un hématome volumineux à la partie supérieure du bras gauche. Depuis lors, l'enfant fait de nombreuses hémarthroses qui s'améliorent sous transfusions et cortisone, mais récidivent dès qu'il reprend la marche. L'enfant est alité pendant 6 mois, la marche est impossible, les hémorragies dentaires incessantes obligent à l'alimenter par la sonde; il a fait également dans le même temps une hémorragie importante du plancher de la bouche. Les examens de laboratoire pratiqués dans le service montrent :

- temps de saignement une minute trente.
- temps de coagulation : une heure trente.
- nombre de plaquettes : 250.000 par millimètre cube
- résistance capillaire : 20 centimètres de mercure
- consommation de prothrombine mesurée dans le sérum 4 heures après coagulation témoin supérieur à 3 minutes.

malade 4 secondes.

Observation 2 - P. Jean-Pierre est vu pour la première fois dans le service en Octobre 1952, il est alors âgé de 9 ans 1/2, il est le cousin germain du malade précédent.

Depuis son plus jeune âge, il présente des hémorragies très importantes (hémorragie du frein de la langue, hémorragie dentaire, hémorragie du plancher buccal, hématomes, hémorragie presque incoercible à la suite d'une ponction sternale).

Des examens complémentaires sont pratiqués alors et montrent :

- un temps de coagulation avoisinant deux heures
- une résistance capillaire diminuée à 10 centimètres de mercure.
- une tolérance à l'héparine au-delà de 60 minutes pour un témoin à 11 minutes.

L'enfant revient en Janvier 1953 pour des gingivorragies importantes. En Novembre 1953 à la suite d'une chute, il fait une hémarthrose sérieuse qui nécessite plusieurs transfusions. En Janvier 1954, une hémorragie déclenchée par une extraction dentaire nécessite deux transfusions dans les quelques heures qui la suivent. A cette date, on pratique quelques examens :

- activité de prothrombine 80%
- résistance à l'héparine témoin : 11 minutes
malade : 46 minutes
- consommation de prothrombine témoin : 3 minutes
malade : 6 secondes

Par la méthode de la thromboplastinoformation de Biggs et Douglas, il est alors considéré comme un hémophile A (Docteur Caen).

En Juin 1954, il constitue rapidement et sans cause une hémarthrose du genou gauche qui nécessite deux transfusions, cette hémarthrose rétrocede pour réapparaître le mois suivant ainsi qu'une hémorragie dentaire spontanée. Il est alors couvert d'hématomes des quatre membres. Les différents traitements prescrits (vitamines P, C, E, le monoséminicarbazone de l'adrenochrome, les oestrogènes de synthèse) sont sans effet.

Mais les hémorragies dentaires spontanées continuent, presque quotidiennes, abondantes, elles nécessitent des transfusions bi-hebdomadaires pendant plusieurs semaines à raison de 200 grammes de sang frais à chaque fois. Malgré l'hémarthrose du genou gauche, l'enfant marche jusqu'au 9 Septembre 1954, on le met alors dans une gouttière plâtrée et il reste allongé jusqu'à la mi-Octobre. Malgré cette immobilisation, le 15 Octobre, le genou grossit, l'enfant souffre, on pratique alors deux transfusions. Le 20 Octobre, il perd spontanément une dent sans soigner et on le met à la cortisone : 150 milligrammes par jour. L'hémarthrose s'améliore, l'enfant retourne en classe. En Février 1955, l'enfant fait à nouveau une hémorragie dentaire, nécessitant deux transfusions de sang frais (550 grammes en tout). Du reste, par système, il reçoit actuellement deux transfusions mensuelles de 250 à 300 centimètres cubes. En Avril 1955, une chute entraîne une hémarthrose légère qui se complique 48 heures plus tard à la suite d'une nouvelle chute, le genou devient alors douloureux, on le transfuse à nouveau et on l'immobilise. En Mai 1955, l'enfant va bien, remarche, les examens de laboratoire montrent :

- 210.000 plaquettes par millimètre cube
- un temps de saignement à 2 minutes
- un temps de coagulation à 45 minutes, avec rétraction parfaite du caillot mais avec coagulation plasmatique
- une consommation de prothrombine à 3 secondes.

Le genou gauche est enflé, porte une ecchymose à la face antérieure, un point douloureux latérorotulien. Il est bloqué à angle obtus et la mobilisation passive est douloureuse. La radio de l'articulation montre un flou du cartilage. On le plâtre pendant trois semaines. En Août 1955, une nouvelle hémarthrose du genou gauche nécessite une transfusion.

En résumé, il s'agit là de l'observation de deux cousins germains grands hémophiles répondant aux critères habituels cliniques et généalogiques de leur maladie.

Observation 3 - Mr S... 28 ans, aide-comptable, est adressé dans le service le 21 Janvier 1955 pour pratiquer une série d'exams destinés à préciser son type d'hémophilie.

C'est en effet un hémophile connu dès la naissance, puisqu'alors une hémorragie du cordon avait fait soupçonner le diagnostic, mais devant l'absence totale d'hémophilie dans son "pedigree" le diagnostic n'avait pas été assuré. Depuis son premier accident, il a présenté de nombreux épisodes hémorragiques (gingivorragies, épistaxis, ecchymose de sang rouge, quatre à cinq hématuries, dont une ayant duré 45 jours, des hématomes multiples dont plusieurs du poignet gauche, le dernier en date ayant duré de Mai à Août 1954, des hémarthroses enfin dont la dernière du genou gauche en Août 1954).

Il a été traité sans résultat net par les oestrogènes, la cortisone et l'hydrocortisone, a subi de nombreuses transfusions de sang frais, de plasma ou de globuline antihémophilique. A l'examen, le 21 Janvier 1955, il ne présente pas d'hématome mais de nombreuses séquelles d'hémarthroses aux deux genoux et au coude gauche qui est bloqué en flexion. Pourtant il peut encore faire son travail d'aide-comptable et même conduire sa voiture. L'étude de son hémostasie donne les résultats suivants :

- activité de prothrombine : 100 %
- tolérance à l'héparine témoin : 10 mn 30
malade : supérieure à 1 h.
- consommation de la prothrombine témoin : 3 mn
malade : 7 secondes
- rétraction du caillot +++
- plaquettes : 280.000 nombreuses, granuleuses, associées
- temps de saignement : 1 minute
- temps de coagulation : 3/4 d'heure
- résistance capillaire abaissée à 5 centimètres de mercure.

Par l'étude de la correction in vitro d'un plasma d'hémophile et par le test de thromboplastine, formation de Biggs et Douglas, on montre que M. S... a une hémophilie A.

Vers la fin du mois de Mars, le moindre choc provoque des hématomes, il présente en outre une arthropathie du gros orteil droit qu'il traite par la cortisone sans cesser de travailler. Les examens pratiqués sont sensiblement les mêmes que ceux trouvés au mois de Janvier. Le malade a remarqué une certaine périodicité dans ses troubles (ce qui rejoint ce qu'Hippocrate avait déjà noté), périodicité annuelle des gros troubles de Mai à Août, périodicité trimestrielle des troubles qu'il qualifie de mineurs, ecchymoses, hématomes, "arthrite". Les examens sont à nouveau pratiqués au mois de Mai 1955 et montrent :

- une activité de prothrombine à 100%
- un temps de saignement à 2 minutes 30
- un temps de coagulation à 40 et 50 minutes
- une tolérance à l'héparine à 11 minutes 30 pour le témoin, à 45 minutes pour le malade.
- un taux de plaquettes à 220.000
- une bonne rétraction du caillot
- une consommation de prothrombine à 5 secondes
- enfin la résistance capillaire est diminuée à 10 centimètres de mercure.

Pour agir sur cet élément vasculaire, il est mis à un traitement quotidien d'un gramme de vitamine C par voie intraveineuse. L'effet en a d'ailleurs été nul.

M. S... revient dans le service en Septembre 1955 pour un important hématome du flanc droit, une hémarthrose des deux genoux et de la cheville droite. On lui prescrit un traitement général de cortancyl et des transfusions de sang frais isogroupe. En résumé il s'agit d'une observation identique aux précédentes à ceci près qu'on ne trouve pas dans les ascendants de M. S... de malade hémophile.

Observations 4 et 5 - Nous avons réuni l'histoire de deux frères hémophiles mais qui, à l'opposé des observations précédentes, peuvent être rangés dans le cadre de l'hémophilie A' ou A' atténuée, nous proposés par BEAULONT, CAEN et Jean BERNARD et adoptés par BRINKHOUS.

L... Cyrille, 19 ans, est adressé dans le service du docteur KLOTZ avec le diagnostic d'hémotome du psoas gauche qui entraîne un état subocclusif justifiant pendant une huitaine de jours une surveillance chirurgicale étroite.

L'interrogatoire du malade et de sa mère révèle quelques anomalies dans l'histoire de son affection : pour un hémophile dont la tare a été reconnue dans la petite enfance, vivre jusqu'à 20 ans à la campagne se livrer aux travaux les plus durs, s'exposer aux traumatismes, avoir subi à plusieurs reprises des coups et contusions et n'avoir pourtant jamais reçu la moindre transfusion est à coup sûr paradoxal. Cependant, tout permet d'affirmer que ce malade est bien hémophile, tant l'histoire des hommes de sa famille (un de ses frères est décédé à 25 ans d'hémorragie, son second frère dont nous rapportons également l'observation est un hémophile reconnu, un oncle maternel est mort d'hémorragie, le père de sa mère était hémophile) que les examens déjà pratiqués. En effet, en 1950, il avait déjà été déjà examiné au laboratoire de la transfusion sanguine par le Docteur Jean-Pierre SOULIER qui avait noté :

- Plaquettes nombre et qualité normaux
- Rétraction du caillot normale
- Résistance capillaire normale
- Temps de saignement : 2 minutes
- Temps de coagulation en tubes 35 et 45 minutes (coagulation plasmatique)
- Activité de prothrombine (temps de Quick 50%)
- Taux de prothrombine (owren) : 55%
- Taux de proconvertine (owren) 70%
- Taux de proaccélérine (owren) : 100%

- Tolérance à l'héparine témoin : 8 mn 30
14 mn
malade 19 mn
35 mn
- Temps de recalcification du plasma (howell)
témoin : 3 mn
malade : 6 mn
- Consommation de prothrombine sur sang total
témoin : 60 secondes
malade : 13 secondes.
- Consommation de prothrombine sur plasma
témoin : 180 secondes
malade : 58 secondes.

Ces troubles ne sont pas corrigés par l'adjonction d'un plasma d'un hémophile A frais par celui de son frère, par contre, ils sont très bien corrigés par un plasma d'hémophile B par un plasma normal et par du plasma absorbé par le sulfate de baryum.

L..Pierre, 18 ans, présente une histoire d'hémophilie typique; comportant entre autre deux arthrites hémophiliques sévères et deux dans le service du Professeur Jean BERNARD, il n'avait pas été transfusé depuis 4 ans, fait assez rare chez un hémophile. L'étude de son hémostasie donne les résultats suivants :

- Plaquettes : 250.000
- Rétraction du caillot normale
- Temps de saignement : 5 minutes
- Temps de coagulation : 15 et 25 minutes
- Activité de prothrombine (Quick) : 68%
- Taux de prothrombine (owren) : 50%
- Taux de proconvertine (owren) : 65%
- Taux de proaccélérine (owren) : 100%

- Tolérance à l'héparine témoin : 6 mn 30
 malade : 10 mn 30
- Temps de recalcification du plasma (howell)
 témoin : 60 secondes
 malade : 17 secondes
- Consommation de prothrombine sur plasma
 témoin : 3 minutes
 malade : 58 secondes.

En conclusion, il s'agit de deux frères nés d'une famille d'hénophiles dont l'hénophilie est bien compensée. La connaissance de tels troubles atténués permet ainsi de comprendre la possibilité de trouver de grandes familles hénophiles comme celle qui a été étudiée par Jean BERNARD et DEGEORGE.

Observation 6 - M. H..., 54 ans, est directeur adjoint à l'Electricité de France, il fait partie d'une grande famille hémophile, a perdu un frère d'hémorragie au cours de la guerre de 1914 et un oncle, frère de sa mère, décédé dans les mêmes conditions. Il a trois enfants bien portants.

Le début de ses troubles remonte à la première enfance (hémorragie du plancher buccal, hématomes provoqués et spontanés, hématuries à deux reprises et enfin des hémarthroses qui ont conditionné des raideurs articulaires des deux genoux, des deux coudes et un blocage complet de la hanche gauche). Il a été examiné pour la première fois en Septembre 1953 et les résultats trouvés ont montré :

- Temps de recalcification du plasma (howell)
 témoin : 2 minutes
 malade : 9 minutes 30
- Consommation de prothrombine témoin : 3 mn
 malade : 6 secondes

Tant l'évolution clinique que les résultats de laboratoire ne permettaient pas à ce stade, d'autant plus que l'arbre généalogique de cet homme montrait tous les caractères de l'hémophilie, de préciser qu'il s'agissait d'une hémophilie différente de celle que nous avons décrite dans les cinq observations précédentes.

Mais, 1°/ le trouble de son plasma était corrigé par un plasma d'hémophile A, 2°/ également par du sérum normal vieilli. D'autre part, par le test de thromboplastinofornation de Biggs et Douglas il fut montré que cette hémophilie était une hémophilie B ou prothromboplastin component (P T C) deficiency.

Observation 7 - L... Jean-Michel est un troisième enfant âgé de 6 ans, né au terme de 8 mois après un accouchement normal.

A 14 mois, il est opéré pour hernie inguinale gauche; il n'a à ce moment ni hémorragies, ni ecchymoses, ni purpura.

A 22 mois, il est réopéré d'un angiome tubéreux gros comme une pièce d'un franc au niveau du sein gauche. A cette occasion il saigne de façon interminable pendant 3 jours; il est abondamment transfusé, a un hématome de la région opératoire gros comme trois poings; sa cicatrice est très bourgeonnante. On fait une greffe et à ce niveau l'hémorragie dure à peu près un mois malgré les transfusions et la thrombase locale.

Les examens hématologiques montraient alors 2.530.000 globules rouges, 11.800 globules blancs, 250.000 plaquettes, un temps de saignement à 3 minutes et un temps de coagulation après transfusion à 6 minutes.

Depuis cette date au moindre traumatisme, l'enfant se fait des hématomes qui ne sont pourtant jamais spontanés.

À 45 mois, il tombe sur le crâne, on ponctionne alors un hématome extensif qui dure quelques semaines.

À 47 mois, il est plâtré pour un hématome volumineux et douloureux de la jambe gauche.

À 50 mois, nous le voyons pour la première fois pour une gingivorrhagie interminable. À l'examen, nous trouvons un enfant eutrophique avec une discrète splénomégalie, une gingivorrhagie, et d'assez nombreux hématomes et ecchymoses mais pas d'hémarthroses.

Depuis lors, l'enfant a fait 2 hématomes importants du plancher de la bouche en se mordant la langue puis une hémorragie frontale sévère après une chute, hémorragie qui nécessita la pose d'agrafes, l'application locale de thrombase et une transfusion.

Les examens qui ont été alors pratiqués dans le service du Professeur Jean BERNARD ont montré :

- 4.500.000 globules rouges
- 8.000 globules blancs
- 200.000 plaquettes, associées, granuleuses
- Temps de saignement : 3 minutes 30
- Temps de coagulation 20 et 22 minutes
- Résistance capillaire supérieure à 20 centimètres de mercure
- Rétraction du caillot normale avec coagulation plasmatique
- Activité de prothrombine : 75%
- Tolérance à l'héparine témoin : 12 mn 30
malade : 35 mn
- Consommation de prothrombine sur sang total
témoin : supérieur à 3 mn
malade : 14 secondes.
- Temps de recalcification du plasma témoin : 2mn15
malade : 6 mn30

Les examens faits ont montré que le trouble ne résidait pas dans la qualité des plaquettes mais était plasmatique et sérique.

Par l'étude de la thromboplastinofor-
mation de Biggs et Douglas on peut montrer que
ce plasma corrige le trouble induit par le dé-
ficit soit en facteur A, soit en facteur B. Nous
reprendrons d'ailleurs plus loin l'étude de
ce diagnostic.

DISCUSSION -

1 - Rappel des théories de l'hémostase - Le fibri-
nogène, substance plasmatique, est transformé
en fibrine par un enzyme coagulant la thrombine.
La thrombine dérive elle-même de la prothrombine,
précurseur plasmatique qui est activé par la
thromboplastine en présence d'ions calciques.
La formation de cette thromboplastine nécessite
la présence d'un ou de plusieurs facteurs
plaquettaires et d'au moins quatre facteurs
plasmatiques. Depuis les travaux d'Owren, de
Quick, de Ware et Seegers, de Koller, d'Alexander,
de Beaumont et Jean Bernard, on sait que la
transformation rapide de la prothrombine ne peut
s'accomplir en présence de thromboplastine et de
calcium que si deux autres substances plasmatiques
sont présentes, l'accélérine ou facteur labile
ou facteur V ou le globuline et la convertine ou
facteur VII ou S P C A.

Pour former la thromboplastine active
sont donc nécessaires un ou plusieurs facteurs
plaquettaires et quatre facteurs plasmatiques au
moins.

Le rôle des plaquettes dans l'hémosta-
se spontanée est connu depuis Hayen; leur apti-
tude à s'agglutiner entre elles et au contact de
surfaces nouillables explique la formation du
clou plaquettaire qui joue le rôle majeur dans
l'arrêt des hémorragies. Selon Owren, cette fonc-
tion remarquable et complexe des plaquettes s'ex-
plique par le grand nombre de substances biolo-
giques qu'elles renferment :

a) Un facteur lipoprotéique indispensable à
la formation de la thromboplastine.

b) Un facteur qui hâte la conversion de la prothrombine en thrombine.

c) Un dernier facteur stimulant la réaction de la thrombine avec le fibrinogène.

Le facteur lipodique prothromboplastique qui nous intéresse principalement ici est libéré dans une large mesure selon le caractère de la surface avec laquelle les plaquettes entrent en contact.

Les surfaces dites non mouillables, telle qu'une surface de verre traitée au silicone, empêchent en grande partie la désintégration des plaquettes et la libération de ce facteur.

L'existence de facteurs plasmatiques nécessaires à la formation de thromboplastine active est fondée sur les arguments suivants :

a) in vivo le trouble de l'utilisation de la prothrombine qui existe dans l'hémophilie A, B, C ou D, n'est pas corrigé par l'addition de plaquettes normales échauffées mais par l'addition de plasma normal dépourvu de plaquettes.

b) in vitro le sang ou le plasma ne peuvent être rendus incoagulables par la seule centrifugation même si elle est rapide (6 000 tours-minute prolongée 20 minutes) et faite dans des tubes non mouillables, tout ceci dans une centrifugeuse à froid. Pour obtenir un plasma incoagulable, il faut non seulement qu'il soit dépourvu de ses plaquettes mais encore qu'il soit dépourvu de ses facteurs plasmatiques (préparation d'un réactif incoagulable à partir de plasma d'hémophile par Soulier et Larrieu).

Quatre facteurs plasmatiques sont actuellement connus :

a) Le facteur antihémophilique A ou prothromboplastique A ou A H F est thermolabile se retrouve dans la fraction 1 de Cohn avec le fibrinogène. Il disparaît par le vieillissement du plasma plus vite à 37° qu'à 5°; très peu de temps après la coagulation, le sérum en est dépourvu, il n'est pas absorbé par le sulfate de baryum, on le trouve dans le plasma normal, dans le plasma normal adsorbé par le sulfate de baryum, dans le plasma normal filtré sur seitz, on retrouve son maximum d'activité dans la fraction de plasma normal traité au sulfate d'ammonium de zéro à 25%.

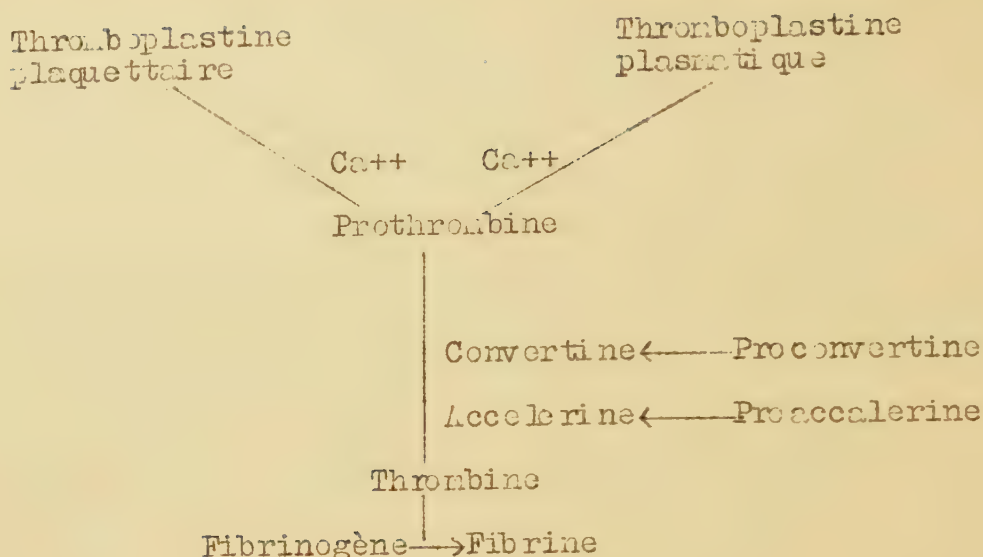
b) le facteur antihémophilique B ou prothromboplastique B (Beaumont, Cayla et Jean Bernard; Soulier et Larrieu), appelé également P T C ou plasma thromboplastin component par Aggeler et ses collaborateurs, facteur Christmas par Biggs et Mac Farland, ce facteur manque dans l'hémophilie B. Ce facteur est présent dans le plasma normal, dans le sérum normal, dans le plasma d'un malade atteint d'hémophilie A, dans un plasma normal conservé. Il est par contre absent dans le sérum normal adsorbé par le sulfate de baryum, le plasma normal filtré sur seitz, le plasma d'un malade atteint d'hémophilie B. On retrouve son maximum d'activité dans la fraction de plasma normal traité par le sulfate d'ammonium entre 33 et 50%.

c) Le facteur antihémophilique C ou prothromboplastique C (Caen, Beaumont et Jean Bernard) ou P T A (plasma thromboplastin antecedent de Rosenthal et ses collaborateurs) se trouve, comme d'ailleurs le facteur B dans les fractions 3 ou 4 de Cohn. Il se trouve présent dans le plasma normal, le sérum normal, le plasma et le sérum normal traités par le sulfate de baryum, le plasma normal conservé, le plasma d'hémophile A et B, et en quantité modérée dans le plasma normal filtré sur seitz.

On retrouve son maximum d'activité dans la fraction 25-33% de plasma normal traité par le sulfate d'ammonium.

d) Le facteur antihémophilique D ou facteur prothromboplastique D dont l'absence est appelée par Spaet, Aggeler et Kinsell, tétarto-hémophilie, a les mêmes caractéristiques que le facteur C ou P T A sauf qu'on lui retrouve son maximum d'activité dans la fraction 50% de plasma normal traité par le sulfate d'ammonium.

L'idée que les anticoagulants jouent peut être un rôle dans la physiologie de la coagulation n'est pas de découverte récente, mais c'est l'étude des syndromes hémorragiques qui a permis de les authentifier. Dans nos 41 observations, dans deux cas, il est apparu des anticoagulants circulant dans l'organisme en présence du facteur antihémophilique contenu dans le sang transfusé.



2 - Diagnostic de l'hémophilie en général et des différentes variétés d'hémophilies en particulier grâce à l'étude de nos 41 observations

1/ Caractères communs - La diathèse hémorragique dont ont souffert les 41 malades dont nous avons pu réunir les observations ont des caractères génétiques, cliniques et biologiques communs qui sont ceux de l'hémophilie classique.

a) Ainsi que nous l'avons montré par trois exemples : observations 1 - 2, observations 3 - 4, et observations 6, 24 de nos malades, avaient le mode de transmission de la maladie qui est celui d'une tare récessive liée au sexe. Nos 24 malades étaient tous de sexe masculin, aucune hémophilie féminine n'était connue dans la famille. À noter que les mères de ces hémophiles qui transmettaient la tare ont été examinées, aucun trouble de l'hémostase n'a pu être reconnu chez elles. Dans la plupart des cas, cette hémophilie était transmise de génération en génération, nous l'avons vue deux fois sauter une génération, une fois en sauter deux. Aucun homme atteint n'a transmis, à notre connaissance, sa tare à ses enfants.

b) Dans 35 observations, les accidents hémorragiques ont commencé dans le plus jeune âge, très souvent à la chute même du cordon ombilical et 31 fois en tous cas avant un an.

c) L'étude des fonctions de l'hémostase a montré :

1° - dans 35 cas sur 38 examinés, la résistance capillaire a été normale; 37 fois le temps de saignement a également été normal; une

seul fois, il a été trouvé prolongé à 9 mm. Il est vraisemblable que la coupure au lobe de l'oreille a ce jour là été trop forte.

Pourtant, il est prouvé par des arguments de connaissance récente qu'une association de déficience du facteur antihémophilique A et de temps de saignement prolongé peut faire partie intégrante d'un nouveau syndrome hémorragique que certains auteurs s'attachent à isoler.

2°- Dans les 41 cas, l'étude quantitative des plaquettes et la rétraction du caillot ont été normales. L'étude qualitative des plaquettes a été normale dans 8 cas sur les 8 examinés.

3°- Le mécanisme de la coagulation du sang a été trouvé troublé plus ou moins nettement dans tous les cas.

- a) Par l'étude du temps de coagulation du sang total
- b) Par l'étude de la coagulation du plasma oxalaté recalcifié (temps de Howell).
- c) Par le temps de coagulation du plasma oxalaté recalcifié en présence d'héparine (Soulier, Le Bolloch).
- d) Par l'étude de la consommation de la prothrombine qui se mesure sur le sérum issu du sang total 4 heures après coagulation. Nous l'avons toujours trouvé troublé.
- e) 38 fois sur 41, le temps de Quick a été trouvé normal, ce qui permettait le diagnostic différentiel avec une hypoprothrombinémie, hypoaccélélinémie ou parahémophilie d'Owren, hypocovertinémie; également le temps de thrombine a toujours été trouvé normal et le dosage du fibrinogène n'a montré aucune anomalie.

B/ Caractères particuliers -

1 - Hémophilie classique ou hémophilie A ou antihémophilic globulin deficiency -

Clinique - 27 de nos malades étaient atteints de l'hémophilie la plus classique, caractère familial, très nombreuses hémorragies, hémorragies cutanées, sans purpura, hémorragies sous-cutanées et surtout très nombreux hématomes et hémorragies musculaires, en particulier du psoas,

hémorragies du plancher de la bouche, gingivales, épistaxis, hématuries et hémarthroses donnant quelquefois des arthrites chroniques déformantes avec tuméfactions des épiphyses, décalcification globale ou partielle et ostéoporose.

Génétique - Sur les 27 malades, nous avons trouvé dans 18 cas la transmission génétique liée au sexe sur le mode récessif.

Biologie - Outre les points communs que nous avons énumérés plus haut (absence d'anomalie de la résistance capillaire, du temps de saignement, du nombre et de la qualité des plaquettes, du temps de Quick et du temps de thrombine), nous avons retrouvé dans tous ces cas un allongement très net du temps de coagulation (Lee et White) de l'ordre de 50 minutes de moyenne pour un témoin à 10 minutes; un allongement du temps de coagulation du plasma recalcifié oxalaté de l'ordre de 8 minutes pour un témoin à 2 minutes 15; une tolérance à l'héparine très allongée, en moyenne 45 minutes pour un témoin à 11 minutes 30; une consommation de prothrombine inférieure à 8 secondes pour un témoin à 3 minutes.

Le caractère distinctif de cette hémophilie est basé sur le fait :

1- que l'addition à parties égales au plasma du malade de sérum normal ou de plasma oxalaté vieilli est sans effet sur les troubles de la coagulation (temps de recalcification du plasma et mesure de l'utilisation de la prothrombine 60 minutes après recalcification).

2- que le trouble de la coagulation et de l'utilisation de la prothrombine ne sont pas corrigés par l'adjonction, à parties égales, à un plasma testé d'un quelconque plasma des malades de cette série.

3- que l'addition à parties égales d'un plasma normal et d'un plasma normal adsorbé par le sulfate de baryum corrige parfaitement son trouble de coagulation.

4- que le dosage du facteur antihémophilique à par la technique de Soulier et Larrieu montre un temps de coagulation moyen à 13 minutes pour un témoin à 4 minutes 45.

5- que le test de thromboplastinoformation de Biggs et Douglas montre que le trouble est plasmatique, ainsi dans une mixture contenant plaquettes, sérum normal et chlorure de calcium, l'adjonction du plasma du malade adsorbé par le sulfate de baryum ne détermine aucune thromboplastinoformation notable.

6- que le maximum de son activité se trouve dans la fraction 0-25% de plasma normal traité par le sulfate d'ammonium

7- qu'on le trouve ainsi que le fibrinogène dans la fraction I de Cohn.

8- qu'il disparaît à la conservation du plasma normal, même à moins 20°, et qu'on le retrouve dans le plasma normal filtré sur seitz.

Thérapeutique - Brinkhous d'une part, Beaumont, Caen et Jean Bernard d'autre part, ont montré que la durée de vie du facteur A transfusé dans l'organisme d'un hémophile A paraît extrêmement brève. Ceci explique la nécessité des très nombreuses transfusions lorsque les malades étaient atteints d'hémorragies externes ou internes. Il semble pourtant que le meilleur traitement réside dans la transfusion de sang frais isogroupe, voire de plasma frais si le sujet polytransfusé est polyglobulique.

La globuline antihémophilique paraît être d'un apport précieux surtout si du sang frais ne peut être trouvé.

Les autres traitements proposés (vitamines, pectine, rouge congo, venin de crapaud, oestrogènes) semblent être totalement inefficaces.

L'exsanguinotransfusion paraît être d'un apport utile si elle précède une opération délicate mais nécessaire chez un hémophile de ce groupe.

2 - Hémophilie A' ou A atténuée -

Clinique - 5 de nos malades étaient atteints de cette sorte d'hémophilie, mineure, ainsi dans nos observations 4 et 5, ces deux garçons certainement hémophiles étaient arrivés jusqu'à l'âge de 20 ans sans être transfusés; ils avaient pourtant fait des hémorragies classiques de la maladie (hématomes, hématomes du psoas, hémithorax, arthropathies).

Génétique - Sur les 5 malades, nous avons trouvé dans 3 cas, la transmission classique liée au sexe.

Biologie - Nous retrouvons chez ces 5 malades tous les caractères négatifs que nous avons noté dans l'hémophilie A, des troubles plus discrets que dans l'hémophilie A, du temps de coagulation du sang total, 20 minutes pour un témoin 10 minutes, du temps de Howell, 4 minutes 45 pour un témoin 2 minutes 15, de la tolérance à l'héparine, 25 minutes pour un témoin à 11 minutes 30, de la consommation de prothrombine enfin de 17 secondes pour un témoin à 3 minutes.

Nous retrouvons dans cette sorte d'hémophilie tous les caractères distinctifs notés dans l'hémophilie A, sauf que le dosage du facteur antihémophilique A par la technique de Soulier et Larrieu nous donne dans ce cas un temps moyen de coagulation à 7 minutes 30 pour un témoin à 4 minutes 45. En outre, le test de thromboplastinofornation de Biggs et Douglas permet de déterminer que le facteur antihémophilique A se trouve chez ces malades aux environs de 10% de la normale, alors que chez un hémophile A il avoisine 0%.

La connaissance de ces syndromes ne semble pas avoir seulement un intérêt dogmatique, mais il semble d'après Brinkhous que l'hémophilie d'une famille porte en elle son caractère de gravité. Il semble très important de pouvoir déterminer si une hémophilie (comme celle de nos deux frères, observations 4 et 5) peut être bénigne.

Thérapeutique - Comme nous l'avons vu, les signes cliniques sont dans l'ensemble moins importants, les hémorragies moins dangereuses que dans l'hémophilie A. Ceci semble dû à ce que ces malades ont avec leurs 10% de facteur antihémophilique A, une quantité suffisante de facteur prothromboplastique pour assurer leur hémostase. Ce faisant, ils ont beaucoup moins besoin de transfusions.

3 - Hémophilie B ou prothromboplastin component deficiency (P.T.C) ou Christmas disease -

Clinique - 6 de nos malades étaient atteints d'hémophilie B (dont la connaissance nosologique date de 1952); ces malades ont présenté des hémorragies aussi importantes que celles des hémophiles A, nous n'avons pu noter aucune différence, tant dans leur localisation que dans leur importance. Nous verrons plus loin au chapitre du traitement que les transfusions sanguines leur étaient moins nécessaires.

Génétique - Dans 3 cas, nous avons retrouvé le mode de transmission habituel de l'hémophilie.

Biologie - Comme dans l'hémophilie A, nous n'avons trouvé aucune anomalie de la résistance capillaire, du temps de saignement, de la rétraction du caillot, du nombre et de la qualité des plaquettes, du temps de Quick, et du temps de thrombine. Nous avons retrouvé des temps de coagulation sur sang total, des temps de recalcification du plasma oxalaté, des tolérances à l'héparine et des consommations de prothrombine aussi perturbées que dans l'hémophilie A. Le caractère distinctif de cette hémophilie est basé uniquement sur des critères hématologiques :

1- Le trouble de la coagulation est corrigé par l'adjonction à parties égales de l'un quelconque des plasmas de nos malades atteints d'hémophilie A.

2- Ce trouble n'est pas corrigé par l'adjonction à parties égales de plasma d'un autre des malades de cette série, ni de plasma adsorbé par le sulfate de baryum.

3- Le trouble de la coagulation est corrigé par l'adjonction à parties égales de plasma oxalaté normal frais ou vieilli et surtout de sérum normal.

4- Il n'est pas corrigé par l'adjonction de sérum normal adsorbé par le sulfate de baryum; il n'est pas corrigé non plus par le plasma normal filtré sur seitz.

5- On trouve le maximum d'activité du facteur prothromboplastique B dans les fractions 3 et 4 de Cohn et dans la fraction 33-50 % de plasma normal traité par le sulfate d'ammonium.

6- A l'électrophorèse sur papier on trouve ce facteur dans les globulines.

Thérapeutique - Dans l'hémophilie B, comme nous venons de le voir, on peut injecter du sang frais total, du plasma normal ou du sérum normal. Selon Biggs les globulines anti-hétophiliques sont sans effet dans le Christmas disease. Il semble que d'après Beaumont, Caen et Jean Bernard, la réserve du plasma normal en facteur prothromboplastique B est égale à 50 fois environ la quantité nécessaire pour que la coagulation soit trouvée normale in vitro. Dans un plasma d'hémophilie B, la quantité de facteur B est proche de 0%. Contrairement à l'hémophilie A, il semble que la correction d'une transfusion dure dans une hémophilie B environ 21 jours.

Ainsi notre malade, observation 6, avait intuitivement remarqué ce fait car il venait régulièrement tous les 25 jours chez son transfuseur.

4 - Hémophilie B' -

L'hémophilie B' ou B atténuée est à l'hémophilie B ce qu'est l'hémophilie A' à l'hémophilie A (Bergsagel).

5 - Hémophilie C ou plasma thromboplastin antecedent (P T A) deficiency -

Clinique - La clinique de cette maladie a été parfaitement étudiée par Nathan Rosenthal et ses collaborateurs. La découverte de cette diathèse hémorragique date de 1953; elle comporte cliniquement des hémorragies profuses aux points de coupure à la suite d'avulsions dentaires (dents de sagesse), d'amygdalectomies, des hémorragies opératoires, des ecchymoses.

Dans le cas étudié dans le Service du Professeur Agrégé Jean Bernard, observation 7, l'enfant a fait 4 hémorragies qui ont nécessité chaque fois des transfusions.

Génétique - La maladie est transmise en dominance avec un probable grand degré de pénétrance et une expression variable du gène. Ainsi dans la famille de Rosenthal, basée sur cinq générations, on trouve un mâle et trois femmes atteints

d'hémorragies graves, trois mâles et une femme atteints d'hémorragies minimes. Dans l'observation du malade du Professeur Jean Bernard, il n'est noté aucune maladie hémorragique dans la famille, encore faut-il savoir que la mère étant de l'assistance ne connaît rien de son hérédité.

Biologie - Comme dans l'hémophilie A et l'hémophilie B, on ne trouve aucune anomalie quantitative et qualitative des plaquettes, le temps de saignement, la résistance capillaire, la rétraction du caillot, le temps de Quick et le temps de thrombine, sont normaux à tous les examens.

Le temps de coagulation sur sang total est en moyenne de 19 minutes pour un témoin à 10 minutes, le temps de recalcification du plasma oxalaté à 6 minutes pour un témoin à 2 minutes, la tolérance à l'héparine à 22 minutes pour un témoin 12 minutes, la consommation de prothrombine à 19 secondes pour un témoin supérieur à 3 minutes.

Il faut noter :

1) que le trouble de la coagulation est corrigé par l'adjonction à parties égales d'un plasma d'un des 38 malades précédemment étudiés.

2) ce trouble est également corrigé par du plasma normal, du sérum normal, du plasma normal adsorbé par le sulfate de baryum, du sérum normal adsorbé par le sulfate de baryum, du plasma d'hémophile A adsorbé par le sulfate de baryum, du sérum d'hémophile B, du plasma normal filtré sur seitz, du plasma normal conservé au réfrigérateur à moins 20°.

3) on retrouve le maximum d'activité de ce facteur dans les fractions 3 et 4 de Cohn, dans la fraction 25-33% de plasma normal traité au sulfate d'ammonium.

4) à l'électrophorèse sur papier on trouve qu'il s'agit également d'une β_2 globuline.

5) le dosage des facteurs antihémophiliques A et B, d'après la technique de Soulier et Larrieu, est toujours rigoureusement normal.

6) le test de thromboplastinofornation de Biggs et Douglas prouve que le trouble est sérique et plasmatique.

Traitement - Alors que le facteur antihémophilique A a une durée d'action d'environ 24 heures, que le facteur antihémophilique B en a une d'environ 21 jours, celle du facteur antihémophilique C ou P T A est d'une semaine. Le meilleur traitement est là aussi du sang frais isogroupe ou du plasma frais.

6 - Hémophilie D ou tétarto-hémophilie de Spaet Aggeler et Kinsell -

Du point de vue clinique, du point de vue biologique, ce facteur (s'il existe) s'apparente beaucoup au facteur P T A de Rosenthal. Pourtant, selon Spaet, son maximum d'activité est trouvé dans la fraction de plasma normal précipité par 50% de sulfate d'ammonium.

7 - Hémophilie avec présence d'anticoagulants circulants -

L'anticoagulant qui a été retrouvé dans deux cas des observations du Professeur Jean Bernard était acquis.

Au point de vue clinique, la maladie s'apparentait à une hémophilie A ou B grave. L'absence d'action hémostatique de transfusions massives de sang frais a attiré l'attention sur ce cas.

Au point de vue biologique, il a été noté que le plasma normal est dépourvu d'action correctrice sur le plasma de ces sujets; en outre une faible concentration empêche, *in vitro* du plasma malade, d'avoir une utilisation normale de la prothrombine dans un plasma normal témoin.

Le facteur anticoagulant en cause n'est pas antithromboplastine (le temps de Quick est normal) mais s'oppose à la formation de thromboplastine active. Ce n'est pas de l'héparine (n'est pas neutralisable par le sulfate de protamine) et n'est pas adsorbé par le sulfate de baryum. Il est détruit par chauffage à 60°. Les deux malades étudiés étaient des hémophiles A (ceci a pu être déterminé lorsque l'anticoagulant a disparu).

8 - Autres diathèses hémorragiques avec déficit en facteur A

a) Comme nous l'avons noté précédemment, le syndrome de diminution du facteur antihé-mophilique A (mesuré par le test de thrombo-plastinoformation de Biggs et Douglas ou la correction in vitro du temps de recalcification du plasma d'un hémophile A et de la consommation de prothrombine 60 minutes après recalcification) associé à un allongement du temps de saignement a récemment été individualisé et pose le problème très important des frontières de la coagulation et du saignement. Outre cela, il semble bien que ce syndrome soit familial et réponde à une génétique très voisine de celle du P T A.

b) L'analyse plus fine des troubles de la coagulation permettra peut-être, dans les quelques années à venir, de préciser si un déficit en facteur prothromboplastique plasmatique A, B, C ou D peut se trouver associé à un déficit en prothromboplastine plaquettaire sans thrombopénie, ainsi que l'ont récemment décrit André et Le Bolloch.

c) Les cas d'association de déficit associé en facteur A et facteur B sont rares, pourtant il semble que le cas rapporté par Hill et Speer en soit un.

d) L'hémophilie féminine n'est, en principe, pas reconnue dans le cadre de la génétique de la maladie; il n'est pourtant pas impossible de penser que si un hémophile épouse une porteuse de la tare ses filles (si l'association n'est pas létale) ne soient hémophiles. Quelques observations publiées dans le monde ne permettent pas de donner une opinion absolue sur la question.

e) L'hémophilie animale existe certainement (Otto) chez le chien, mais jamais on n'a constaté les caractères fondamentaux d'état familial et transmissible. Pourtant, il semble que Merkens d'une part, et Brinkhous d'autre part, aient constaté chez le chien une affection hémorragique héréditaire liée au sexe mâle et qui paraît ressembler à l'hémophilie.

C/ Diagnostic différentiel

Nous avons vu comment il fallait baser le diagnostic de l'hémophilie :

1) par l'interrogatoire soigneux des malades qui révèle que le début des troubles hémorragiques a commencé dans le premier âge, que la maladie est connue, familiale, se transmettant de génération en génération et liée au sexe.

2) par les critères biologiques qui montrent l'absence d'anomalies, du temps de saignement, de la résistance capillaire, du nombre et de la qualité des plaquettes, de la rétraction du caillot.

3) l'examen biologique montre par contre un trouble de la coagulation qui n'atteint pas le temps de Quick, excluant ainsi des diathèses hémorragiques, familiales et héréditaires qui sont l'hypoconvertinémie congénitale hémorragique ou l'hypoaccélélinémie congénitale étant donné que l'hypoprothrombinémie congénitale ne semble temporairement pas exister.

En outre, ce trouble de la coagulation n'atteint pas le fibrinogène ce qui exclut toutes maladies avec fibrinopénie, qu'elles soient congénitales ou qu'elles soient dues à une fibrinolyse au cours des cancers métastatiques de la prostate, des cancers du pancréas, des hépatites sévères, des opérations larges sur le poulmon, des fibrinolyse du post-partum ou suivant les avortements.

Ainsi sont éliminés, tour à tour, les thrombopénies, les atteintes isolées de la résistance capillaire, la maladie de Von Willebrand-Jürgens, l'angiomatose de Rendu-Osler.

Le trouble reconnu comme étant celui de la formation de la thromboplastine non plaquettaire, il reste à déterminer à quelle sorte de déficience de facteur antihémophilique on a affaire et, ce faisant, de prévoir le traitement particulier de chaque affection ainsi que nous l'avons montré précédemment.

En terminant, nous ne saurions trop marquer quels progrès immenses ont été faits depuis 10 ans dans le démenbrant de l'héno-philie, avec quelles patientes recherches, les auteurs ont réussi à isoler des déficiences en tel ou tel facteur; mais déjà il semble que ce démenbrant risque de devenir trop important car il compromet sérieusement les critères biologiques, cliniques et généalogiques qui étaient jusqu'en 1950 ceux de l'hénophilie classique.

RESUME ET CONCLUSIONS

Nous avons pu observer dans le service du Professeur Agrégé Jean BERNARD, 41 cas d'hémophilie dont nous avons, au préalable, donné 7 observations typiques.

Ces observations nous ont permis de montrer les caractères communs de toute hémophilie en précisant la constance de certains critères cliniques, génétiques et biologiques; c'est ainsi que :

- dans 35 cas, les accidents hémorragiques ont commencé dès le plus jeune âge.
- dans 24 cas, le mode de transmission était celui d'une tare récessive liée au sexe. Ces 24 malades étaient tous de sexe masculin, aucune hémophilie féminine n'était connue dans la famille.
- dans les 41 cas l'étude quantitative des plaquettes et la rétraction du caillot se sont avérées normales.
- dans tous les cas le mécanisme de la coagulation a été trouvé troublé :
 - . par l'étude du temps de coagulation
 - . par l'étude de la coagulation du plasma oxalaté recalcifié
 - . par le temps de coagulation du plasma oxalaté recalcifié, en présence d'héparine
 - . par l'étude de la consommation de la prothrombine.

Mais au cours de cette étude, nous nous sommes attachés à préciser les caractères particuliers à chacune des sortes de la maladie et c'est ainsi que sur 41 malades observés, nous avons pu isoler :

- 27 hémophilies A, hémophilie classique ou antihémophilie globulin deficiency, ou de très nombreuses transfusions sont indispensables au traitement étant donnée la brièveté de la durée de la vie du facteur A transfusé dans l'organisme.
- 5 hémophilies A', forme atténuée de la précédente ou il semble que ces malades avec leurs 10% de facteur antihémophilique A, ont une quantité suffisante de facteur prothromboplastique pour assurer en partie leur hémostasie et ont donc besoin de transfusions.

- 6 hémophilie B ou prothromboplastin component deficiency ou Christmas disease où il semble que la correction apportée par une transfusion dure 21 jours.

- 1 hémophilie C ou plasma thromboplastin antecedent deficiency, où il faut noter des variations génétiques, la maladie étant transmise en dominance avec un probable grand degré de pénétrance et une expression variable du gène; la durée d'action du facteur antihémophilique C est alors d'une semaine et, là encore, le meilleur traitement est la transfusion de sang frais isogroupe.

- 2 hémophilie A avec présence d'anticoagulants circulants ou les transfusions massives de sang frais n'avaient aucune action hémostatique.

Nous avons passé en revue les différentes formes d'hémophilie B', D', associées à un allongement du temps de saignement, associée à une thrombopathie? En outre, nous avons noté les cas possibles d'hémophilie féminine et ceux d'hémophilie par absence de deux facteurs associés.

Enfin nous avons noté l'importance des critères cliniques, génétiques et surtout biologiques pour différencier l'hémophilie d'autres diathèses hémorragiques, familiales et héréditaires telles l'hypoconvertinémie congénitale et hémorragipare ou l'hypoaccélérinémie congénitale.

Vu : Le Président de Thèse

Julien MARIE

Vu : Le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris

L. BINET

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. SARRAILH



BIBLIOGRAPHIE

- BERNARD Jean - Les maladies du sang - Flammarion 1948
- SEE Georges - Encyclopédie médico-chirurgicale,
Volume Sang 13.020
- LAMY Maurice - Les applications de la génétique à la
médecine - Doin 1943
- LAMY Maurice - L'aspect radiologique des ostéoarthropathies hémophiliques - Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux de Paris - 1942, 45
- CHEVALLIER - GUILLOT - FIEHRER et PASQUIER -
Le pouvoir coagulant du plasma et du
sérum d'un hémophile - Semaine des
Hôpitaux de Paris - Septembre 1946, 22
- WEIL Prosper-Emile - Un cas de grande hémophilie familiale guéri depuis 12 ans - Bulletin de la Sté médicale des Hôpitaux de Paris - 1921 -
- WEIL Prosper-Emile - La pathogénie de l'hémophilie -
Presse Médicale - 16 Octobre 1905 -
- LAMY, BURSTEIN et SOULLIER - Sur un anticoagulant présent dans le sang d'un sujet cliniquement hémophile - Revue d'hématologie - 1946 (421)
- BEAUMONT - CAEN et Jean BERNARD - Recherches sur l'hémophilie, étude clinique et biologique de 35 observations - Le Sang - 1954, n° 9.
- QUICK A.J. - The physiology and pathology of hemostasis - Philadelphia, Lea and Febiger - 1951 -
- PAVLOVSKY A. - Contribution to the pathogenesis of hemophilia blood - 1947, 2-185 -
- WHITE S.G. - AGGELER P.M. & GIENDENING M.B. -
Plasminthromboplastin component (PTC)
A hitherto unrecognized blood coagulation factor. Case report of PTC deficiency -
Blood 1953, 8-101 -
- BIGGS R.N.-DOUGLAS A.S. - The thromboplastin generation test J.Clin. Path. 1953, 6-23

- SOULIER J.P. et LARRIEU H.J. - Nouvelle méthode de diagnostic de l'hémophilie, dosage des facteurs antihémophiliques A et B, Sang 1953, 24-205
- BIGGS R. and MAC FARLANE R.G. - Human Blood Coagulation and its disorders - Blackwell, 1953
- DEUTSCH Erwin - Blutgerinnungsfaktoren - Franz Deuticke Wien, 1955
- INTROZZI P. - DE NICOLA P. - La Terapia dei difetti di Coagulazione - Ed. Di haematologica, Pavia 1955
- BIGGS R - Prothrombin deficiency - Blackwell, 1951
- Transfusion sanguine et actualités hématologiques - Alger - Avril 1953
- ROSENTHAL R.L. - DRESKIN O.H. and ROSENTHAL N. - Plasma Thromboplastin Antecedent (PTA) deficiency; clinical, coagulation, therapeutic and hereditary aspects of a new hemophilia-like disease - Blood - 1955 - Vol.10 - n° 2 -
- SPIET Th., AGGELER P.M. and KINSELL B.G. - Possible fourth plasma thromboplastin component in the journal of clinical investigation - Vol. 33, n° 8 August 1954
- HILL J.M. and SPEER R.J. - Combined hemophilia and PTC deficiency - Blood, Vol. 10, n° 4 - April 1955
- OWREN P.A. - Parahemophilia hemorrhagic, diathesis, due to absence of sapreviously unknown clotting factor in the Lancet, April V-1947 - page 446 -
- TAGNON H.J. - WHITMORE W.F. and SCULMAN N.R. - Fibrinolysis in metastatic cancer of the prostate. In Cancer, 51, 1952.
- BEAUMONT J.L. et Jean BERNARD - Hypoconvertinémie congénitale hémorragipare - Presse Médicale - 5/11/1952
- JURGENS J. - Eine methode zur Bestimmung der faktor VII inhibitoraktivität in plasma und serum - Klin. Woch.Feb.1955
- SOULIER J.P. et LARRIEU H.J. - Syndrome de Willebrand - Jurgens et thrombopathies - Revue d'hématologie, tome 9 n° 1 - 1954 -

